

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



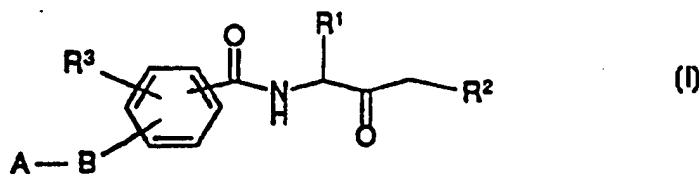
English  
Equiv

51

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07C 311/21, 233/78, C07D 295/08, 213/56, A61K 31/18, 31/44</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/54293</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>28. Oktober 1999 (28.10.99)</b></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP99/02617</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>19. April 1999 (19.04.99)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>198 17 461.6      20. April 1998 (20.04.98)      DE</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusererstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). MÖLLER, Achim [DE/DE]; Im Zaunrücken 10, D-67269 Grünstadt (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). KNOPP, Monika [DE/DE]; Karl-Dillinger-Strasse 19, D-67071 Ludwigshafen (DE).</b></p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, ZA, curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"> <p>EP 1073032 A1 3813699 A1 AU COD</p> </div>	

(54) Title: **SUBSTITUTED BENZAMIDES, THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS**

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE BENZAMIDE, DEREN HERSTELLUNG UND ANWENDUNG ALS INHIBITOREN VON CYSTEIN-PROTEASEN**



**(57) Abstract**

The invention relates to benzamides of general formula (I) and their tautomeric forms, as well as to possible enantiomeric and diastereomeric forms, to their E and Z forms and to possible physiologically compatible salts, where the variables R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A and B have the meanings given in claim 1. The invention also relates to their use as inhibitors of cysteine proteases.

**(57) Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft Benzamide der allgemeinen Formel (I) und ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, E- und Z-Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A und B die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und ihre Verwendung als Inhibitoren von Cystein-Proteasen.

# *LEDIGLICH ZUR INFORMATION*

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## SUBSTITUIERTE BENZAMIDES, DEREN HERSTELLUNG UND ANWENDUNG ALS INHIBITOREN VON CYSTEIN-PROTEASEN

### Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzamide, die Inhibitoren von Enzymen, insbesondere Cystein-Proteasen, wie Calpain (= Calcium dependant cysteine proteases) und dessen Isoenzyme und Cathepsine, zum Beispiel B und L, darstellen.

10

Calpaine stellen intrazelluläre, proteolytische Enzyme aus der Gruppe der sogenannten Cystein-Proteasen dar und werden in vielen Zellen gefunden. Calpaine werden durch erhöhte Kalziumkonzentration aktiviert, wobei man zwischen Calpain I oder

15

$\mu$ -Calpain, das durch  $\mu$ -molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, und Calpain II oder m-Calpain, das durch m-molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, unterscheidet (P. Johnson, *Int. J. Biochem.* 1990, 22(8), 811-22). Heute werden noch weitere Calpain-Isoenzyme postuliert (K. Suzuki et al.,

20

*Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1995, 376(9), 523-9).

Man vermutet, daß Calpaine in verschiedenen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehören Spaltungen von regulatorischen Proteinen wie Protein-Kinase C, Cytoskelett-

25

Proteine wie MAP 2 und Spektrin, Muskelproteine, Proteinabbau in rheumatoider Arthritis, Proteine bei der Aktivierung von Plättchen, Neuropeptid-Metabolismus, Proteine in der Mitose und weitere, die in M.J. Barrett et al., *Life Sci.* 1991, 48, 1659-69 und K.K. Wang et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 1994, 15, 412-9

30

aufgeführt sind.

Bei verschiedenen pathophysiologischen Prozessen wurden erhöhte Calpain-Spiegel gemessen, zum Beispiel: Ischämien des Herzens (z.B. Herzinfarkt), der Niere oder des Zentralnervensystems (z.B. "Stroke"), Entzündungen, Muskeldystrophien, Katarakten der Augen, Verletzungen des Zentralnervensystems (z.B. Trauma), Alzheimer Krankheit usw. (siehe K.K. Wang, oben). Man vermutet einen Zusammenhang dieser Krankheiten mit erhöhten und anhaltenden intrazellulären Kalziumspiegeln. Dadurch werden Kalzium-abhängige

40

Prozesse überaktiviert und unterliegen nicht mehr der physiologischen Regelung. Dementsprechend kann eine Überaktivierung von Calpainen auch pathophysiologische Prozesse auslösen.

Daher wurde postuliert, daß Inhibitoren der Calpain-Enzyme für die Behandlung dieser Krankheiten nützlich sein können. Verschiedene Untersuchungen bestätigen dies. So haben Seung-Chyul Hong et al., *Stroke* 1994, 25(3), 663-9 und R.T. Bartus et al.,

45

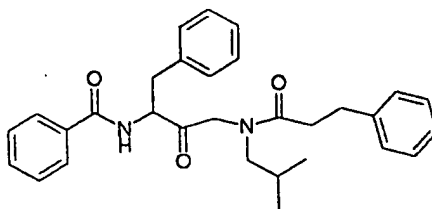
- Neurological Res. 1995, 17, 249-58 eine neuroprotektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren in akuten neurodegenerativen Störungen oder Ischämien, wie sie nach Hirnschlag auftreten, gezeigt. Ebenso nach experimentellen Gehirntraumata verbesserten Calpain-
- 5 Inhibitoren die Erholung der auftretenden Gedächtnisleistungsdefizite und neuromotrischen Störungen (K.E. Saatman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 3428-3433). C.L. Edelstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 7662-6, fand eine protektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren auf durch Hypoxie
- 10 geschädigten Nieren. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap. Circ. J. 1995, 59(1), 40-8, konnten günstige Effekte von Calpain-Inhibitoren nach cardialen Schädigungen aufzeigen, die durch Ischämie oder Reperfusion erzeugt wurden. Da Calpain-Inhibitoren die Freisetzung von dem  $\beta$ -AP4-Protein hemmen, wurde eine poten-
- 15 tielle Anwendung als Therapeutikum der Alzheimer Krankheit vorgeschlagen (J. Higaki et al., Neuron, 1995, 14, 651-59). Die Freisetzung von Interleukin-1 $\alpha$  wird ebenfalls durch Calpain-Inhibitoren gehemmt (N. Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), 597-601). Weiterhin wurde gefunden, daß Calpain-Inhibitoren
- 20 cytotoxische Effekte an Tumorzellen zeigen (E. Shiba et al. 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25. bis 28. Sept., Int. J. Oncol. 5(Suppl.), 1994, 381). Weitere mögliche Anwendungen von Calpain-Inhibitoren sind in K.K. Wang, Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, 412-8, auf-
- 25 geführt.

- Calpain-Inhibitoren sind in der Literatur bereits beschrieben worden. Überwiegend sind dies jedoch peptidische Inhibitoren. Viele bekannte reversible Inhibitoren von Cystein-Proteasen - wie
- 30 Calpain stellen allerdings peptidische Aldehyde dar, insbesondere dipeptidische und tripeptidische Aldehyde wie zum Beispiel Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S. Mehdi, Trends in Biol. Sci. 1991, 16, 150-3). Unter physiologischen Bedingungen haben peptidische Aldehyde den Nachteil, daß sie auf Grund der großen Reaktivität
- 35 häufig instabil sind, schnell metabolisiert werden können und zu unspezifischen Reaktionen neigen, die die Ursache von, toxischen Effekten sein können (J.A. Fehrentz und B. Castro, Synthesis 1983, 676-78).
- 40 Peptidische Keton-Derivate sind ebenfalls Inhibitoren von Cystein-Proteasen, insbesondere Calpaine. So sind zum Beispiel bei Serin-Proteasen Keton-Derivate als Inhibitoren bekannt, wobei die Keto-Gruppe von einer elektronenziehenden Gruppe wie CF<sub>3</sub> aktiviert wird. Bei Cystein-Proteasen sind Derivate mit durch CF<sub>3</sub>
- 45 oder ähnlichen Gruppen aktivierte Ketone wenig oder nicht wirksam (M.R. Angelastro et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 11-13). Bei Calpain konnten bisher nur Keton-Derivate, bei denen einerseits

$\alpha$ -ständige Abgangsgruppen eine irreversible Hemmung verursachen und andererseits ein Carbonsäure-Derivat die Keto-Gruppe aktiviert, als gut wirksame Inhibitoren gefunden werden (siehe M.R. Angelastro et al., siehe oben; WO 92/11850; WO 92,12140; 5 WO 94/00095 und WO 95/00535). Jedoch leiten sich viele dieser Inhibitoren von Peptiden ab (Zhaozhao Li et al., *J. Med. Chem.* 1993, 36, 3472-80; S.L. Harbenson et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2918-29 und siehe oben M.R. Angelastro et al.).

- 10 Keton-Derivate, die eine Hetero-Gruppe in  $\alpha$ -Stellung tragen, sind auch als Calpain-Inhibitoren beschrieben worden. So sind Schwefel-Derivate (s. EP 603873) und Sauerstoff-Derivate bekannt (s. WO 95/15749 und R.E. Dolle et al., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 220-222), in denen diese Heteroatome in  $\alpha$ -Stellung zum Keton 15 stehen. Ketone, die in  $\alpha$ -Stellung eine Amino oder Amido-Gruppe tragen sind ebenfalls bekannt, jedoch zumeist in von Peptiden abgeleitete Strukturen. So sind in EP 603873  $\alpha$ -Amino-Reste, die einen Heterocyclus tragen, erwähnt worden.  $\alpha$ -Amide sind ebenfalls mehrfach beschrieben worden: D.L. Flynn et al. *J. Am. Chem. Soc.* 20 1997, 119, 4874-4881; S. Natarajan et al., *J. Enzym. Inhib.* 1988, 2, 91-97; J.D. Godfrey et al., *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3073-3075; GB 2170200; EP 159156; EP 132304; US 4470973 und JP 59033260. Zumeist sind die dort beschriebenen Derivate am Amid-Rest durch weitere Aminosäure-Derivate substituiert. Aber ebenfalls das Amid

25



30

wurde von D.L. Flynn et al. (s. oben) beschrieben. Allerdings sind keine Derivate aufgeführt, bei denen die Benzamid-Gruppe einen Substituenten trägt. Weiterhin sind die meisten Verbindungen 35 als Inhibitoren des Angiotensin Converting Enzyms postuliert worden.

Ein analoges Sulfonamid, jedoch wieder ohne Substitution am Benzamid-Fragment, ist in R.F. Meyer et al., *J. Med. Chem.* 1982, 25, 996-996 auch als Inhibitor des Angiotensin Converting Enzyms 40 beschrieben worden. In JP 06035142 (CA 121, 267626) wurden Benzamid-Derivate analog zur allgemeinen Struktur I als photographisches Material beschrieben, wobei jedoch in R<sup>1</sup> Heterocyclen wie Hydantoine oder andere für Oxidationsreaktionen empfindliche Gruppen stehen.

45

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen die Substitutionen am Benzamid und in  $\alpha$ -Stellung zur Keto-Gruppe wichtige Rollen spielen, wobei in  $\alpha$ -Stellung eine Amido- oder Sulfonamido-Gruppe steht, sind bisher nicht beschrieben

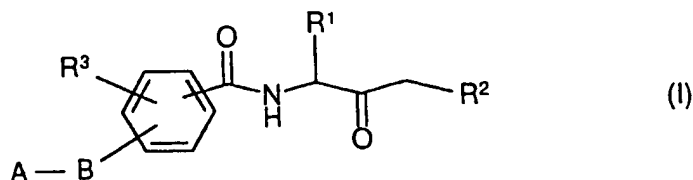
5 worden und demnach neu.

In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös zum Beispiel als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig Substanzen, hier Calpain-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen Calpain-Inhibitoren haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. R.T. Bartus et al. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1994, 14, 537-544). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol, haben aber häufig Begleiteffekte oder sind sogar unverträglich. Ein nicht-peptidischer Calpain-Inhibitor, der also ohne Hilfsstoffe wasserlöslich ist, hätte somit einen großen Vorteil. Solche Inhibitoren sind bisher kaum beschrieben worden und würden damit besondere Vorteile zeigen.

In der vorliegenden Erfindung werden Benzamid-Derivate beschrieben. Diese Verbindungen sind neu und eine Reihe von Derivaten zeigen überraschenderweise die Möglichkeit auf, durch Einbau von rigiden strukturellen Fragmenten potente nicht-peptidische Inhibitoren von Cystein-Proteasen, wie z.B. Calpain, zu erhalten. Weiterhin sind bei den vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel I, die alle mindestens ein aliphatischen Amin-Rest tragen Salz-Bindungen mit Säuren möglich. Dies führt zu einer verbesserten Wasserlöslichkeit und damit zeigen die Verbindungen das gewünschte Profil für eine intravenöse Applikation, wie sie zum Beispiel bei der Schlaganfall-Therapie erforderlich ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzamide der allgemeinen Formel I

40

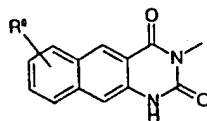
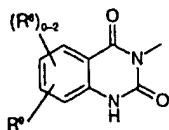


45

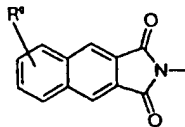
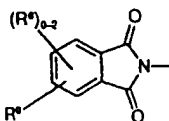
und ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, E- und Z-Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

- 5 R<sup>1</sup> -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, wobei eines der C-Atome in dieser Kette mit einem Phenyl-Ring, Cyclohexyl-Ring, Indolyl-Ring und einer SCH<sub>3</sub>-Gruppe substituiert sein kann und der Phenyl-Ring seinerseits noch mit maximal zwei Resten R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, und
- 10 R<sup>2</sup> NR<sup>5</sup>CO-R<sup>6</sup> und NHR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup> sein kann und
- 15 R<sup>3</sup> Chlor, Brom, Fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NO<sub>2</sub>, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>Ph, SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Jod, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> und NH<sub>2</sub> bedeutet, und
- 20 A aromatische Ringe und heteroaromatische Ringe wie Naphthyl, Chinolinyll, Chinoxalyl, Benzimidazolyl, Benzothienyl, Chinazolyll, Phenyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl und Pyridazyl bedeuten kann, wobei die Ringe noch mit mit R<sup>9</sup> und bis zu 2 Resten R<sup>8</sup> substituiert sein können, und
- 25 B eine Bindung, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-CH=CH-,
- 30 -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHSO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, -NH-CO-CH=CH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-,
- 35 A-B zusammen auch

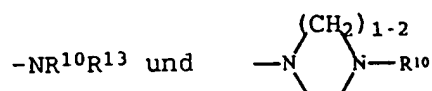
40



45



- R<sup>5</sup> Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und
- R<sup>6</sup> Wasserstoff, Phenyl, Naphthyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet, wobei ein C-Atom in der Kette mit einem Phenylring substituiert sein kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R<sup>4</sup> substituiert sein kann, und
- R<sup>8</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phenyl, NHCO-Phenyl, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Pyridin und SO<sub>2</sub>-Phenyl bedeuten kann
- R<sup>9</sup> Wasserstoff, -CHR<sup>14</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>12</sup>, wobei R<sup>12</sup> Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin, Hexahydroazepin, Homopiperazin



- und R<sup>10</sup> -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und der noch einen Phenyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit mit maximal zwei Resten R<sup>11</sup> substituiert ist, wobei R<sup>11</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; und

- R<sup>13</sup> Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet und
- n, p unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, und
- m, o unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen

A Phenyl und Naphthyl bedeutet, die noch mit R<sup>9</sup> substituiert sein können, und

B -SO<sub>2</sub>NH-, -CH=CH-, eine Bindung, und -C≡C- bedeutet und

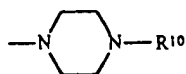
R<sup>1</sup> Ethyl, Propyl, Butyl und Benzyl

R<sup>2</sup> NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup> und NH-CO-R<sup>6</sup> bedeutet und



- R<sup>3</sup> Wasserstoff und COOH bedeutet und
- R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, und Phenyl bedeutet und
- 5 R<sup>9</sup> Wasserstoff, -(CH<sub>2</sub>)-R<sup>12</sup>, wobei R<sup>12</sup> Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin,

-NR<sup>10</sup>R<sup>13</sup> und



- 10 und R<sup>10</sup> -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und

R<sup>13</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet kann.

- Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen
- 15 Formel I, bei denen

- A Phenyl bedeutet, der noch mit R<sup>9</sup> substituiert sein kann, und
- B -CH=CH-, bedeutet und der Rest B in ortho-Stellung zum Benz-
- 20 amid der allgemeinen Formel I steht, und

R<sup>1</sup> Butyl und Benzyl

R<sup>2</sup> NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup> bedeutet und

25

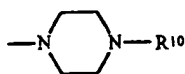
R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet und

R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, und Phenyl bedeutet und

30

R<sup>9</sup> Wasserstoff, -(CH<sub>2</sub>)-R<sup>12</sup>, wobei R<sup>12</sup> Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin,

35 -NR<sup>10</sup>R<sup>13</sup> und



und R<sup>10</sup> -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und

R<sup>13</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,

40

R<sup>14</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl bedeuten kann.

- Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantio-
- merenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden.
- 45 Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung

mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt. Andererseits können die enantiomeren Verbindungen ebenfalls durch Einsatz von kommerziell erwerbbaaren Verbindungen, zum Beispiel optisch aktive Aminosäuren wie Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin, hergestellt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen, beispielsweise solche, bei denen die Ketogruppe der Formel I als Enol-Tautomeres vorliegt.

10

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auf verschiedenen Wegen hergestellt werden, die im Folgenden beschrieben werden (s. Schema 1).

25

Eine Benzoessäure II, die gegebenenfalls einfach aus analogen Estern durch Hydrolyse mit Säuren, wie Salzsäure oder Basen wie Lithiumhydroxid oder Natronlauge, in wäßrigen Lösungen oder Wasser-Lösungsmittel-Gemischen, wie Wasser-Alkohole oder Wasser-Tetrahydrofuran, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur, bis maximal der Siedetemperatur des Lösungsmittels, werden mit entsprechenden Aminoalkoholen III zu den Benzamiden IV umgesetzt. Dabei benutzt man übliche Peptid-Kupplungs-Methoden, die entweder im C.R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. oder im Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, 4. Aufl., E5, Kap. V aufgeführt sind. Bevorzugt arbeitet man mit "aktivierten" Säurederivaten von II, wobei die Säuregruppe COOH in eine Gruppe COL überführt wird. L stellt eine Abgangsgruppe wie zum Beispiel Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol dar. Diese aktivierte Säure wird anschließend mit Aminen zu den Amiden IV umgesetzt. Die Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +40°C.

45

Die Aminoalkohole III werden aus analogen Alkoholen VII (allgemeine Synthesemethode siehe: J.C. Barrish et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1758-1768) hergestellt. Dabei wird VII, analog wie oben, mit Säuren bzw. Sulfonsäuren zu den entsprechenden Amiden 5 bzw. Sulfonamiden VIII umgesetzt. Die Schutzgruppe Z, die in der Regel BOC oder Cbz darstellt, werden anschließend abgespalten. Dabei benutzt man übliche Prozeduren, zum Beispiel bei BOC Säuren, wie Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoffsäure, in Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Gemischen aus Wasser 10 und Alkoholen bzw. Tetrahydrofuran.

Die Alkohol-Derivate IV können zu den erfindungsgemäßen Aldehyd-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) 15 wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen (T.T. Tidwell, *Synthesis*, 1990, 857-70), Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L. Harbenson et al., siehe oben) oder Dess-Martin (*J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155) benutzen. Bevorzugt arbeitet man hier in 20 inerten aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie DMSO/Pyridin x SO<sub>3</sub>, DMSO/Oxalylchlorid oder DMSO/DCC bzw. EDC bei Temperaturen von -50 bis +25°C, je nach Methode (siehe obige Literatur).

25

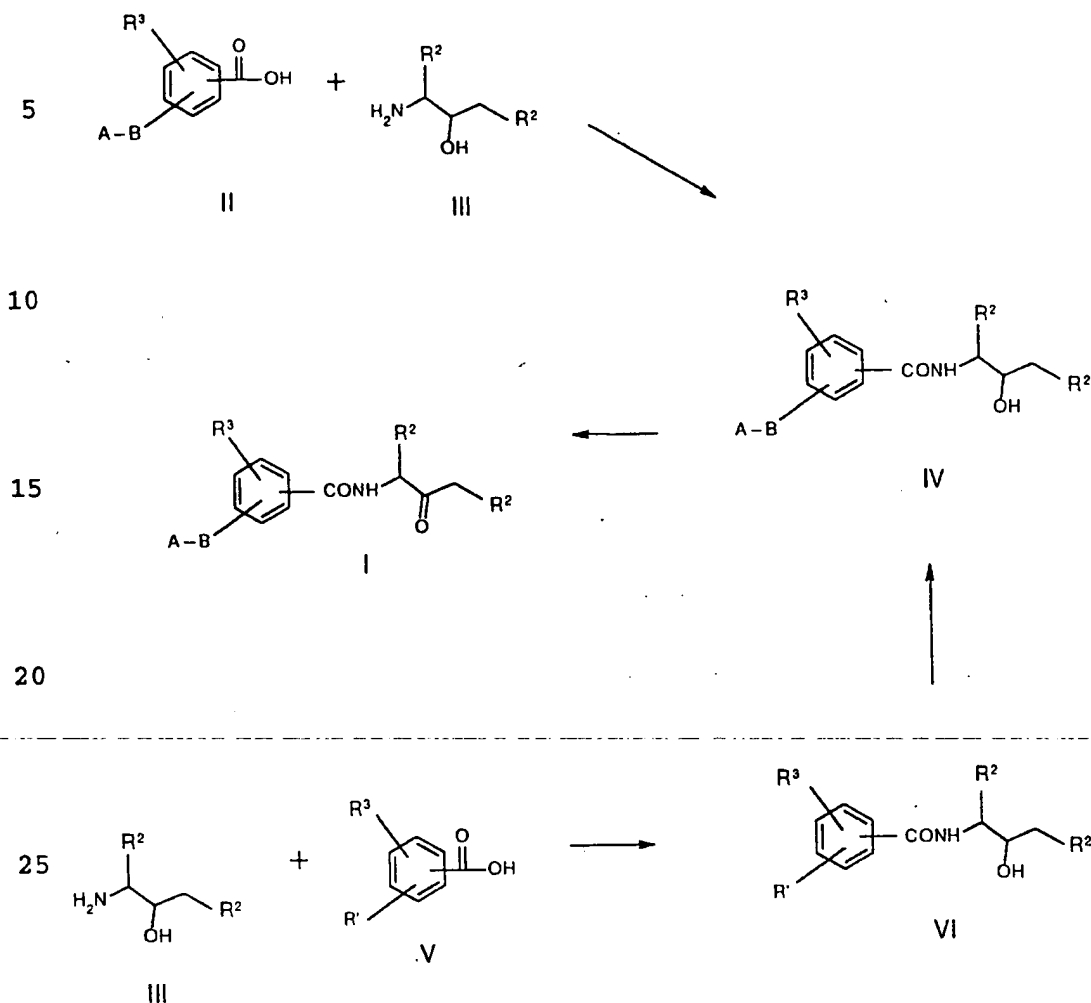
30

35

40

45

Schema 1

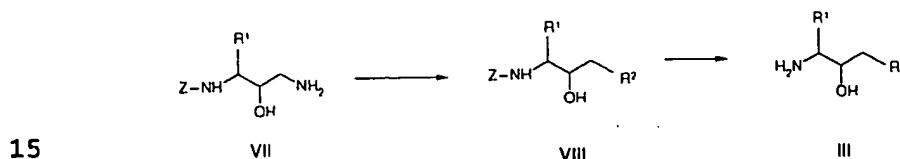


Alternativ kann ein Aminoalkohol III mit einer Benzoesäure V, analog zur Verknüpfung II und III, zum Benzamid-Derivat VI umgesetzt werden. Hierbei stellt R' eine funktionelle Gruppe dar, die nun eine Umwandlung in die erfindungsgemäßen Reste AB erlaubt (s. unten). So kann R' in VI zum Beispiel eine Nitro-Gruppe darstellen, die anschließend auf üblichen Wegen katalytisch, zum Beispiel mit Palladium/Kohle in wasserlöslichen Lösungsmittel wie Alkohole, mit Wasserstoff zu einem analogen Anilin reduziert werden (R' = NH<sub>2</sub>). Anschließend kann diese Amino-Gruppe in Amiden oder Sulfonamide umgewandelt werden. Dabei wird das Anilin analog zur Verknüpfung (II + III) mit Karbonsäure- bzw. Sulfonsäure-Derivate umgesetzt.

Weitere Reste und deren Umwandlung können analog zu den Methoden, die unter bei der Herstellung der AB-substituierten Benzoesäure-Derivate aufgeführt sind, eingesetzt bzw. durchgeführt werden.

In den Fällen, wo R<sup>3</sup> ein Carbonsäureester in IV darstellt, kann dieser mit Basen und Säuren, wie Lithiumhydroxid, Natronlauge und Salzsäure, in wäßrigen Systemen oder Wasser/Lösungsmittel-Gemischen, wie Wasser/Alkohole und Wasser/Tetrahydrofuran, zur Karbonsäure hydrolysiert werden, wobei entweder bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur (bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels) gearbeitet werden kann. Danach erfolgt die Oxidation zu I wie oben beschrieben.

## 10 Schema 2



Die Synthese der Carbonsäureester II sind teilweise bereits beschrieben worden oder entsprechend üblicher chemischen Methoden herstellbar.

Verbindungen, bei denen B eine Bindung darstellt, werden durch übliche aromatische Kupplung, zum Beispiel die Suzuki-Kupplung mit Borsäure-Derivaten und Halogenide unter Palladiumkatalyse oder Kupferkatalytische Kupplung von aromatischen Halogeniden, hergestellt. Die Alkyl-überbrückten Reste (B = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-) können durch Reduktion der analogen Ketone oder durch Alkylierung der Organolithium, z.B. ortho-Phenylloxazolidine, oder anderer Organometallverbindungen hergestellt werden (vgl. I.M. Dordor, et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1984, 1247-52).

Ether-überbrückte Derivate werden durch Alkylierung der entsprechenden Alkohole oder Phenole mit Halogeniden hergestellt. Die Sulfoxide und Sulfone sind durch Oxidation der entsprechenden Thioether zugänglich. Alken- und Alkin- überbrückte Verbindungen werden zum Beispiel durch Heck-Reaktion aus aromatischen Halogeniden und entsprechenden Alkenen und Alkinen hergestellt (vgl. I. Sakamoto et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1986, 34, 2754-59). Die Chalkone entstehen durch Kondensation aus Acetophenonen mit Aldehyden und können gegebenenfalls durch Hydrierung in die analogen Alkyl-Derivate überführt werden. Amide und Sulfonamide werden analog den oben beschriebenen Methoden aus den Aminen und Säure-Derivaten hergestellt.

45

Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen Benzamid-Derivate I stellen Inhibitoren von Cystein-Proteasen dar, insbesondere Cystein-Proteasen wie die Calpaine I und II und Cathepsine B bzw. L.

5

Die inhibitorische Wirkung der Benzamide I wurde mit in der Literatur üblichen Enzymtests ermittelt, wobei als Wirkmaßstab eine Konzentration des Inhibitors ermittelt wurde, bei der 50 % der Enzymaktivität gehemmt wird (= IC<sub>50</sub>). Die Amide I wurden  
10 in dieser Weise auf Hemmwirkung von Calpain I, Calpain II und Cathepsin B gemessen.

#### Cathepsin B-Test

15 Die Cathepsin B-Hemmung wurde analog einer Methode von S. Hasnain et al., *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 235-40 bestimmt. Zu 88 µL Cathepsin B (Cathepsin B aus menschlicher Leber (Calbiochem), verdünnt auf 5 Units in 500 µM Puffer) werden 2 µL einer Inhibitor-Lösung, hergestellt aus Inhibitor und DMSO  
20 (Endkonzentrationen: 100 µM bis 0,01 µM). Dieser Ansatz wird für 60 Minuten bei Raumtemperatur (25°C) vorinkubiert und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 10 µL 10 mM Z-Arg-Arg-pNA (in Puffer mit 10 % DMSO) gestartet. Die Reaktion wird 30 Minuten bei 405 nM im Mikrotiterplattenreader verfolgt. Aus den maximalen  
25 Steigungen werden anschließend die IC<sub>50</sub>'s bestimmt.

#### Calpain I und II Test

Die Testung der inhibitorischen Eigenschaften von Calpain-Inhibitoren erfolgt in Puffer mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,5 ; 0,1 M NaCl; 1 mM Dithiotreitol; 0,11 mM Ca Cl<sub>2</sub>, wobei das fluorogene Calpain-substrats Suc-Leu-Tyr-AMC ( 25 mM gelöst in DMSO, Bachem/Schweiz) verwendet wird. Humanes µ-Calpain wird aus Erythrozyten isoliert und nach mehreren chromatographischen Schritten (DEAE-Sephärose,  
35 Phenyl-Sephärose, Superdex 200 und Blue-Sephärose) erhält man Enzym mit einer Reinheit >95%, beurteilt nach SDS-PAGE, Western Blot Analyse und N-terminaler Sequenzierung. Die Fluoreszenz des Spaltproduktes 7-Amino-4-methylcoumarin (AMC) wird in einem Spex-Fluorolog Fluorimeter bei λ<sub>ex</sub> = 380 nm und λ<sub>em</sub> = 460 nm verfolgt.  
40 In einem Meßbereich von 60 min. ist die Spaltung des Substrats linear und die autokatalytische Aktivität von Calpain gering, wenn die Versuche bei Temperaturen von 12° C durchgeführt werden. Die Inhibitoren und das Calpainsubstrat werden in den Versuchsansatz als DMSO-Lösungen gegeben, wobei DMSO in der End-  
45 konzentration 2 % nicht überschreiten soll.

In einem Versuchsansatz werden 10 µl Substrat (250 µM final) und anschließend 10 µl an µ-Calpain (2 µg/ml final, d.h. 18 nM) in eine 1-ml-Küvette gegeben, die Puffer enthält. Die Calpain-vermittelte Spaltung des Substrats wird für 15 bis 20 min gemessen.  
 5 Anschließend Zugabe von 10 µl Inhibitor (50 bis 100 µM Lösung in DMSO) und Messung der Inhibition der Spaltung für weitere 40 min  
 $K_i$ -Werte werden nach der klassischen Gleichung für reversible Hemmung bestimmt:

- $K_i = I / (v_0/v_i) - 1$ ; wobei I = Inhibitorkonzentration,  
 10  $v_0$  = Anfangsgeschwindigkeit vor Zugabe des Inhibitors;  
 $v_i$  = Reaktionsgeschwindigkeit im Gleichgewicht.

Die Geschwindigkeit wird errechnet aus  $v = \text{Freisetzung AMC} / \text{Zeit}$   
 d.h. Höhe / Zeit.

15

Für das 3(2-Naphthyl-sulfonamido)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfon-  
 amido-butan-2-on-3-yl)-benzamid (Beispiel 1) wurden bei der  
 Testung eine Hemmung über 50 % von Calpain I bei einer Konzen-  
 tration von 1 µM bestimmt, wonach der  $K_i$ -Wert für Beispiel 1 <1 µM

20 ist.

Calpain ist eine intrazelluläre Cysteinprotease. Calpain-  
 Inhibitoren müssen die Zellmembran passieren, um den Abbau von  
 intrazellulären Proteinen durch Calpain zu verhindern. Einige  
 25 bekannte Calpain-Inhibitoren, wie zum Beispiel E 64 und Leu-  
 peptin, überwinden die Zellmembranen nur schlecht und zeigen  
 dementsprechend, obwohl sie gute Calpain-Inhibitoren darstellen,  
 nur schlechte Wirkung an Zellen. Ziel ist es, Verbindungen mit  
 besser Membrangängigkeit zu finden. Als Nachweis der Membran-  
 30 gängigkeit von Calpain-Inhibitoren benutzen wir humane Plättchen.

Calpain-vermittelter Abbau der Tyrosinkinase pp60src in Plättchen

Nach der Aktivierung von Plättchen wird die Tyrosinkinase pp60src  
 35 durch Calpain gespalten. Dies wurde von Oda et al. in *J. Biol.*  
*Chem.*, 1993, 268, 12603-12608 eingehend untersucht. Hierbei wurde  
 gezeigt, daß die Spaltung von pp60src durch Calpeptin, einen  
 Inhibitor für Calpain, verhindert werden kann. In Anlehnung  
 an diese Publikation wurde die zelluläre Effektivität unserer  
 40 Substanzen getestet. Frisches humanes, mit Zitrat versetztes Blut  
 wurde 15 min bei 200 g zentrifugiert. Das Plättchen-reiche Plasma  
 wurde gepoolt und mit Plättchenpuffer 1:1 verdünnt (Plättchen-  
 puffer: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl<sub>2</sub> x 6 H<sub>2</sub>O, 0,24 mM  
 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x H<sub>2</sub>O, 12 mM NaHCO<sub>3</sub>, 5,6 mM Glukose, 1 mM EDTA, pH 7,4).  
 45 Nach einem Zentrifugations- und Waschschrift mit Plättchenpuffer

wurden die Plättchen auf  $10^7$  Zellen/ml eingestellt. Die Isolierung der humanen Plättchen erfolgte bei RT.

Im Testansatz wurden isolierte Plättchen ( $2 \times 10^6$ ) mit unterschiedlichen Konzentrationen an Inhibitoren (gelöst in DMSO) für 5 min. bei  $37^\circ\text{C}$  vorinkubiert. Anschließend erfolgte die Aktivierung der Plättchen mit  $1\mu\text{M}$  Ionophor A23187 und  $5\text{ mM}$   $\text{CaCl}_2$ . Nach 5 min Inkubation wurden die Plättchen kurz bei  $13000\text{ rpm}$  zentrifugiert und das Pellet in SDS-Probenpuffer aufgenommen (SDS-Probenpuffer:  $20\text{ mM}$  Tris-HCl,  $5\text{ mM}$  EDTA,  $5\text{ mM}$  EGTA,  $1\text{ mM}$  DTT,  $0,5\text{ mM}$  PMSF,  $5\text{ }\mu\text{g/ml}$  Leupeptin,  $10\text{ }\mu\text{g/ml}$  Pepstatin,  $10\%$  Glycerin und  $1\%$  SDS). Die Proteine wurden in einem  $12\%$ igen Gel aufgetrennt und pp60src und dessen  $52\text{-kDa}$  und  $47\text{-kDa}$  Spaltprodukte durch Western-Blotting identifiziert. Der verwendete polyklonale Kaninchen-Antikörper Anti-Cys-src (pp60<sup>c-src</sup>) wurde von der Firma Biomol Feinchemikalien (Hamburg) erworben. Dieser primäre Antikörper wurde mit einem HRP-gekoppelten zweiten Antikörper aus der Ziege (Boehringer Mannheim, FRG) nachgewiesen. Die Durchführung des Western-Blotting erfolgte nach bekannten Methoden.

Die Quantifizierung der Spaltung von pp60src erfolgte densitometrisch, wobei als Kontrollen nicht-aktivierte (Kontrolle 1: keine Spaltung) und mit Ionophor- und Kalzium-behandelte Plättchen (Kontrolle 2: entspricht  $100\%$  Spaltung) verwendet wurden. Der  $\text{ED}_{50}$ -Wert entspricht der Konzentration an Inhibitor bei der die Intensität der Farbreaktion um  $50\%$  reduziert wird.

Glutamat induzierter Zelltod an corticalen Neuronen

30

Der Test wurde, wie bei Choi D.W., Maulucci-Gedde M.A. and Kriegstein A.R., "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture". *J. Neurosci.* 1989, 7, 357-368, durchgeführt.

Aus 15 Tage alten Mäuseembryos wurden die Cortexhälften präpariert und die Einzelzellen enzymatisch (Trypsin) gewonnen. Diese Zellen (Glia und corticale Neuronen) werden in 24 Well-Platten ausgesät. Nach drei Tagen (Laminin beschichteten Platten) oder sieben Tagen (Ornithin beschichteten Platten) wird mit FDU ( $5\text{-Fluor-2-Desoxyuridine}$ ) die Mitosebehandlung durchgeführt. 15 Tage nach der Zellpräparation wird durch Zugabe von Glutamat ( $15\text{ Minuten}$ ) der Zelltod ausgelöst. Nach der Glutamatentfernung werden die Calpaininhibitoren zugegeben. 24 Stunden später wird durch die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Zellkulturüberstand die Zellschädigung ermittelt.

45



Man postuliert, daß Calpain auch eine Rolle im apoptotischen Zelltod spielt (M.K.T. Squier et al. *J. Cell. Physiol.* 1994, 159, 229-237; T. Patel et al. *Faseb Journal* 1996, 590, 587-597).

Deshalb wurde in einem weiteren Modell in einer humanen Zelllinie  
5 der Zelltod mit Kalzium in Gegenwart eines Calciumionophors ausgelöst. Calpain-Inhibitoren müssen in die Zelle gelangen und dort Calpain hemmen, um den ausgelösten Zelltod zu verhindern.

#### Kalzium-vermittelter Zelltod in NT2 Zellen

10

In der humanen Zelllinie NT2 läßt sich durch Kalzium in Gegenwart des Ionophors A 23187 der Zelltod auslösen.  $10^5$  Zellen/well wurden in Mikrotiterplatten 20 Stunden vor dem Versuch aus-

15 schiedenen Konzentrationen an Inhibitoren in Gegenwart von  $2,5 \mu\text{M}$

Ionophor und 5 mM Kalzium inkubiert. Dem Reaktionsansatz wurden nach 5 Stunden 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim) hinzugegeben. Die optische Dichte wird ungefähr  
17 Stunden später, entsprechend den Angaben des Herstellers,

20 in dem Easy Reader EAR 400 der Firma SLT bestimmt. Die optische Dichte, bei der die Hälfte der Zellen abgestorben sind, errechnet sich aus den beiden Kontrollen mit Zellen ohne Inhibitoren, die in Abwesenheit und Gegenwart von Ionophor inkubiert wurden.

25 Bei einer Reihe von neurologischen Krankheiten oder psychischen Störungen treten erhöhte Glutamat-Aktivitäten auf, die zu Zuständen von Übererregungen oder toxischen Effekten im zentralen Nervensystem (ZNS) führen. Glutamat vermittelt seine Effekte über verschiedene Rezeptoren. Zwei von diesen Rezeptoren werden  
30 nach den spezifischen Agonisten NMDA-Rezeptor und AMPA-Rezeptor klassifiziert. Antagonisten gegen diese Glutamat vermittelten Effekte können somit zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden, insbesondere zur therapeutischen Anwendung gegen neuro-  
degenerativen Krankheiten wie Chorea Huntington und Parkinsonsche  
35 Krankheit, neurotoxischen Störungen nach Hypoxie, Anoxie, Ischämie und nach Läsionen, wie sie nach Schlaganfall und Trauma auftreten, oder auch als Antiepileptika (vgl. *Arzneim. Forschung* 1990, 40, 511-514; *TIPS*, 1990, 11, 334-338; *Drugs of the Future* 1989, 14, 1059-1071).

40

Schutz gegen zerebrale Übererregung durch exzitatorische Aminosäuren (NMDA- bzw. AMPA-Antagonismus an der Maus)

Durch intrazerebrale Applikation von exzitatorischen Aminosäuren  
45 EAA (Excitatory Amino Acids) wird eine so massive Übererregung induziert, daß diese in kurzer Zeit zu Krämpfen und zum Tod der Tiere (Maus) führt. Durch systemische, z.B. intraperitoneale,

Gabe von zentral-wirksamen Wirkstoffen (EAA-Antagonisten) lassen sich diese Symptome hemmen. Da die exzessive Aktivierung von EAA-Rezeptoren des Zentralnervensystems in der Pathogenese verschiedener neurologischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle 5 spielt, kann aus dem nachgewiesenen EAA-Antagonismus in vivo auf eine mögliche therapeutische Verwendbarkeit der Substanzen gegen derartige ZNS-Erkrankungen geschlossen werden. Als Maß für die Wirksamkeit der Substanzen wurde ein ED<sub>50</sub>-Wert bestimmt, bei dem 50% der Tiere durch eine festgelegte Dosis von entweder NMDA oder 10 AMPA durch die vorangegangene ip.-Gabe der Meßsubstanz symptomfrei werden.

Die Benzamid-Derivate I stellen Inhibitoren von Cystein-Derivate wie Calpain I bzw. II und Cathepsin B bzw. L dar und können 15 somit zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität der Calpain-Enzyme oder Cathepsin-Enzyme verbunden sind, dienen. Die vorliegenden Amide I können danach zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von 20 neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien und weiterhin zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und von Schäden durch Reperfusion nach Gefäßverschlüssen, Schädigungen der Nieren nach renalen 25 Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronaren Vasospasmen, cerebralen Vasospasmen, Katarakten der Augen, Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie dienen. Zudem können die Amide I bei der Chemotherapie von 30 Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Interleukin-1-Spiegel auftritt, wie bei Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, dienen.

35 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, 40 Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

45 Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder

mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die  
5 erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff  
die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale  
äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe,  
wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes  
Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Poly-  
10 ethylenglykosteart, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl,  
Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung  
eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol,  
Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

15 Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes  
Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksver-  
bessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleit-  
mittel enthalten sein.

20 Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe  
sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen  
verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem  
jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arznei-  
mittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch  
25 Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen  
und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applika-  
tionsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral  
30 wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und  
topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen,  
Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes,  
Lotionen, Puder und Sprays möglich.

35

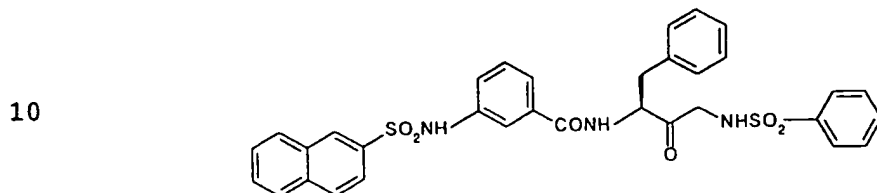
40

45

## Beispiele

## Beispiel 1

- 5 3(2-Naphthyl-sulfonamido)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid



- 15 a) O-tert.-Butyl-N(1-nitro-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)carbamat

31,8 g (0,52 Mol) Nitromethan und 12,5 ml Diethylamin wurden in 125 ml Ethanol gelöst. Anschließend wurden 43,3 g (0,17 Mol) O-tert.-Butyl-N(2(S)-3-phenyl-propion-1-al-3-yl)-carbamate (A.W. Konradi et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 1316-1323) portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde noch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Gemisch im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst und nacheinander mit 5%iger wäßriger Zitronensäure- und wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei 51,4 g (95 %) des Produktes anfielen.

- 30 b) N(2(R,S)-3(S)-1-Ammonium-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)-O-tert.-butyl-carbamate acetate

58,9 g (0,19 Mol) der Zwischenverbindung 1a wurden in 750 ml Tetrahydrofuran/Methanol(2/1) gelöst und nach Zugabe von 58 g Palladium/Bariumsulfat (5%ig) und 10 ml Eisessig mit Wasserstoff reduziert. Anschließend wurde der Ansatz filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ether behandelt, wobei das Produkt als Acetat kristallin ausfiel.

- 40 c) O(tert.-Butyl)-N(2(R,S)-3(S)-1-phenylsulfonamido-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)-carbamate

2,5 g (7,3 mMol) der Zwischenverbindung 1b wurden in 25 ml Pyridin gelöst. Bei 0°C wurden dann 1,36 g (7,7 mMol) Benzolsulfonsäurechlorid, gelöst in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, zügig zugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch noch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und der erhaltene

Rückstand mit Wasser behandelt, wobei das Produkt langsam auskristallisierte. Man erhielt 2,6 g (89 %) des Produktes.

- 5 d) N(2(R,S)-3(S)-3-Amino-4-phenyl-butan-2-ol-1-yl)-benzolsulfonsäureamid

10 2,2 g (5,1 mMol) der Zwischenverbindung 1c wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit 50 ml gesättigter etherischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Alles wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand mit Ether behandelt, wobei sich langsam das Produkt als Hydrochlorid abschied. Ausbeute 1,8 g (97 %).

- 15 e) 3(2-Naphthylsulfonamido)-benzoesäureethylester

20 Zu 25 g (0,15 Mol) 3-Aminobenzoesäureethylester und 63 ml (0,45 Mol) Triethylamin in 400 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 34,3 g (0,15 Mol) 2-Naphthalinsulfonsäurechlorid, gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran, zugegeben. Danach erwärmt man alles für 1 h auf Rückfluß. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigester-Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 55 g (100 %) des Produktes.

- f) 3(2-Naphthylsulfonamido)-benzoesäure

30 55 g (0,15 Mol) der Zwischenverbindung 7a wurden in 400 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 400 ml 4M Natronlauge versetzt. Alles wurde für 1,5 h bei 60°C gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die verbleibende wäßrige Phase wurde in verdünnter Salzsäure eingerührt. Der anfallende Niederschlag wurde in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde noch mit Methylenchlorid behandelt. Danach erhielt man 37,3 g (75 %) des Produktes.

- 40 g) 3(2-Naphthyl-sulfonamido)-N(2(R,S)-3(S)-4-phenyl-1-phenyl-sulfonamido-butan-2-ol-3-yl)-benzamid

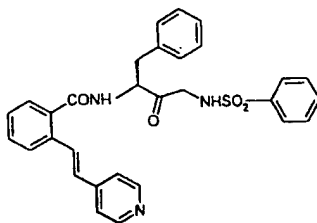
45 0,87 g (2,7 mMol) der Zwischenverbindung 1f und 0,36 g (2,7 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 5 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst. Danach wurde eine weitere Lösung aus 0,95 g (2,7 mMol) der Zwischenverbindung 1d und 0,94 g (9,3 mMol) Triethylamin in 5 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid hergestellt und diese zu der ersten gegeben. Man gab nun

0,56 g (2,9 mMol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid zugegeben und alles für 16h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde danach mit ca. 100 ml einer wäßrigen Natriumchlorid/Natriumhydrogenkarbonat-Lösung versetzt, wobei das Produkt auffiel. Ausbeute: 0,54 g (88 %).

- h) 3(2-Naphthyl-sulfonamido)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid
- 0,2g (0,32 mMol) der Zwischenverbindung 1 g und 0,16 g (1,6 mMol) Triethylamin wurden in 5ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gab man bei Raumtemperatur 0,2 g (1,3 mMol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex zu und rührte alles für 16 h. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50 ml einer wäßrigen Natriumchlorid/Natriumhydrogenkarbonat-Lösung gegossen, wobei sich das Produkt abschied. Ausbeute 0,16 g (80 %).
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 2.8$  (1H), 3.1 (1H), 3.8 (1H), 4.0 (1H), 4.6 (1H), 7.0-8.2 (21H), 8.4 (1H), 8.8 (1H) und 10.6 (breit) ppm.

#### Beispiel 2

- N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid



- a) 2(E-2(4-Pyridyl)-1-ethenyl)-benzoesäureethylester

50 g (0,22 Mol) 2-brombenzoesäureethylester, 30 g (0,29 Mol) 4-Vinylpyridin und 75 ml (0,54 Mol) Triethylamin wurden in 750 ml Dimethylformamid gelöst. Danach gab man noch 0,36 g Palladium-II-acetat, 0,96 g Tri(o-tolyl)phosphin und 1 ml Wasser zu und erwärmte alles für 3 h unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde danach in Eiswasser gegossen und alles mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde

noch Cyclohexan/Petrolether umkristallisiert, wobei 45,3 g (83 %) des Produktes anfielen.

b) 2(E-2(4-Pyridyl)-1-ethenyl)-benzoesäure

5

45 g (0,18 Mol) der Zwischenverbindung 2a wurden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und, nachdem man noch 400 ml 4M Natronlauge zugegeben hat, für 4h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 600ml Wasser verdünnt und Essigsäure neutralisiert, wobei das Produkt auskristallisierte. Ausbeute 38,2 g (95 %).

10

c) N(2(R,S)-3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-ol-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

15

0,75 g (2,1 mMol) der Zwischenverbindungen 1d und 0,47 g (2,1 mMol) der Zwischenverbindung 2b wurden analog der Vorschrift 1g umgesetzt, wobei 0,97 g (87 %) des Produktes anfielen.

20

d) N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

0,87 g der Zwischenverbindung 2c wurden analog der Vorschrift 1h oxidiert, wobei 0,78 g des Produktes anfielen.

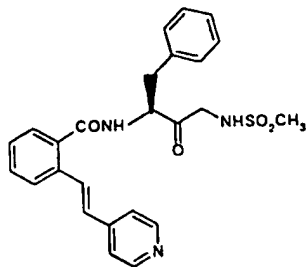
25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 2.8 (1H), 3.1 (1H), 3.9 (1H), 4.1 (1H), 4.8 (1H), 7.0-8.2 (18H), 8.6 (2H) und 8.9 (1H) ppm.

30 Beispiel 3

N(3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

35



40

a) O(tert.-Butyl)-N(2(R,S)-3(S)-1-methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)-carbamate

45

2,5 g (7,3 mMol) der Zwischenverbindung 1b wurden in 25 ml Pyridin gelöst. Bei 0°C wurden dann 0,88 g (7,7 mMol) Methansulfonsäurechlorid, gelöst in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, zügig zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch noch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Danach wurde die Essigester-Phase getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei 2,2 g (82 %) des Produktes zurückblieben.

10

b) N(2(R,S)-3(S)-3-Amino-4-phenyl-butan-2-ol-1-yl)-methansulfonsäureamid

15

1,85 g (5,1 mMol) der Zwischenverbindung 3a wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit 50 ml gesättigter etherischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Alles wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand mit Ether behandelt, wobei sich langsam das Produkte als Hydrochlorid abschied. Ausbeute 1,5 g (97 %).

20

c) N(2(R,S)-3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

25

0,6 g (2,0 mMol) der Zwischenverbindungen 3b und 0,46 g (2,1 mMol) der Zwischenverbindung 2b wurden analog der Vorschrift 1g umgesetzt, wobei 0,62 g (65 %) des Produktes anfielen.

30

d) N(3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

0,5 g der Zwischenverbindung 3c wurden analog der Vorschrift 1h oxidiert, wobei 0,35 g des Produktes anfielen.

35

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.7-3.0 (3H), 3.1-3.4 (2H), 4.1-4.4 (2H), 4.9 (1H), 7.1-8.0 (13H), 8.5 (2H) und 9.0 (1H) ppm.

40

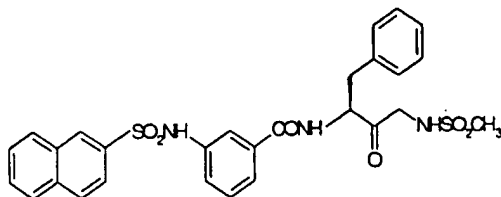
45



## Beispiel 4

N(3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-3(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

5



10

a) N(2(R,S)-3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)-2(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

15 0,8 (2,0 mMol) der Zwischenverbindungen 3b und 0,86 g (2,1 mMol) der Zwischenverbindung 1f wurden analog der Vorschrift 1g umgesetzt, wobei 1,2 g (81 %) des Produktes anfielen.

20 d) N(3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

1,1 g der Zwischenverbindung 4a wurden analog der Vorschrift 1h oxidiert, wobei 0,73 g des Produktes anfielen.

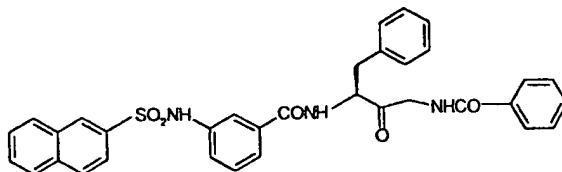
25

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.8-3.0 (3H), 3.1-3.3 (2H), 3.9-4.2 (2H), 4.8 (1H), 7.0-8.2 (17H), 8.4 (1H), 8.8 (1H) und 10.8 (breit) ppm.

## 30 Beispiel 5

N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

35



40 a) O(tert.-Butyl)-N(2(R,S)-3(S)-1-benzamidoamido-4-phenyl-butan-2-ol-3-yl)-carbammat

2,5 g (7,3 mMol) der Zwischenverbindung 1b wurden in 25 ml Pyridin gelöst. Bei 0°C wurden dann 1,1 g (7,7 mMol) Benzoylchlorid, gelöst in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, zügig zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch noch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktions-

gemisch wurde mit einer wäßrigen Natriumhydrogenkarbonat-Lösung auf das 10fache Volumen verdünnt, wobei das Produkt auskristallisierte. Man erhielt 1,3 g (46 %) des Produktes.

- 5 b) N(2(R,S)-3(S)-3-Amino-4-phenyl-butan-2-ol-1-yl)-benzoesäureamid

1,2 g (3,0 mMol) der Zwischenverbindung 5a wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit 20 ml gesättigter etherischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Alles wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand mit Ether behandelt, wobei sich langsam das Produkte als Hydrochlorid abschied. Ausbeute 1,0 g (99 %).

15

- c) N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

0,52 (2,0 mMol) der Zwischenverbindungen 5b und 0,53 g (1,6 mMol) der Zwischenverbindung 1f wurden analog der Vorschrift 1g umgesetzt, wobei 0,89 g (92 %) des Produktes anfielen.

20

- d) N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

25

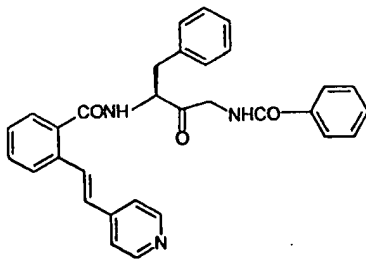
0,78 g der Zwischenverbindung 5c wurden analog der Vorschrift 1h oxidiert, wobei 0,72 g des Produktes anfielen.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 2.8 (1H), 3.3 (1H), 4.3 (2H), 4.7 (1H), 7.0-8.3 (20H), 8.4 (1H) und 8.7-8.9 (2H) ppm.

#### Beispiel 6

- 35 N(3(S)-4-Phenyl-1-benzamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

40



45

- a) N(2(R,S)-3(S)-4-Phenyl-1-benzamido-butan-2-ol-3-yl)-  
2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

5 0,4 (1,25 mMol) der Zwischenverbindungen 5b und 0,28 g  
(1,25 mMol) der Zwischenverbindung 2b wurden analog der  
Vorschrift 1g umgesetzt, wobei 0,54 g (88 %) des Produktes  
anfielen.

- 10 b) N(3(S)-4-Phenyl-1-benzamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-  
pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

0,48 g der Zwischenverbindung 6a wurden analog der Vorschrift  
1h oxidiert, wobei 0,42 g des Produktes anfielen.

- 15 MS: m/e = 489 (M<sup>+</sup>).

Analog den obigen Beispielen wurden folgende Verbindungen herge-  
stellt:

## 20 Beispiel 7

3(4(1(N,N-Dimethylamino)-1-ethyl)-phenylsulfonamido)-N(1-phenyl-  
sulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.7-1.0 (3H), 1.0-1.8 (12H), 2.9-3.2 (8H),  
3.9-4.2 (2H), 4.6 (1H), 7.2-8.0 (14H) ppm.

## Beispiel 8

- 30 N(1-Phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-3(4(1(piperini-  
din-1-yl)-1-ethyl-phenylsulfonamido)-benzamid

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.8 (3H), 1.1-1.8 (10H), 3.1 (1H), 3.9 (2H),  
4.4 (1H), 7.2-8.1 (14H) und 8.7 (1H) ppm.

35

## Beispiel 9

3(4(1(4-Methylpiperazin-1-yl)-1-ethyl)phenylsulfonamido)-N(1-phenyl-  
sulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.9 (6H), 1.1-1.6 (6H), 2.3-2.8 (11H),  
3.1 (1H), 3.9-4.1 (2H), 4.7 (1H) und 7.2-8.0 (14H) ppm.

45

Folgende Beispiele können analog den obigen Beispielen hergestellt werden:

- N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2-phenyl-1-ethenyl)-benzamid  
 5 2(E-2(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(2-Naphthyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 10 2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(N,N-Diethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 15 2(E-2(4(Piperidin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4((4-Methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 20 2(E-2(4(N,N-Benzyl-methylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(4-Ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 25 N(1-Phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2-phenyl-1-ethenyl)-benzamid  
 2(E-2(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethenyl)-N(-1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 30 2(E-2(2-Naphthyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(N,N-Diethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 35 N(1-Phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 2(E-2(4(Piperidin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 40 2(E-2(4((4-Methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(N,N-Benzyl-methylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(-1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(4-Ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(-1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 45 2(E-2(4(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(1-phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid

- N(3(S)-1-Methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2-phenyl-1-ethenyl)-benzamid  
 2(E-2(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid
- 5 2(E-2(2-Naphthyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(N,N-Diethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid
- 10 N(3(S)-1-Methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 2(E-2(4(Piperidin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid
- 15 2(E-2(4((4-Methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(N,N-Benzyl-methylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(4-Ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid
- 20 2(E-2(4(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-1-methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-benzamid  
 N(3(S)-4-Phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2-phenyl-1-ethenyl)-benzamid
- 25 2(E-2(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(2-Naphthyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid
- 30 2(E-2(4(N,N-Diethylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 N(3(S)-4-Phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid
- 35 2(E-2(4(Piperidin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4((4-Methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(N,N-Benzyl-methylaminomethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid
- 40 2(E-2(4(4-Ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid  
 2(E-2(4(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl)-1-ethenyl)-N(3(S)-4-phenyl-1-methansulfonamido-butan-2-on-3-yl)-benzamid
- 45 N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid

- N(3(S)-1-Phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(3(S)-1-Methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 5 N(3(S)-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(3(S)-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 10 N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(4-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 15 N(3(S)-1-Methansulfonamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(3(S)-4-Phenyl-1-phenylsulfonamido-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(3(S)-1-Acetamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 20 N(3(S)-1-Benzamido-4-phenyl-butan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(3(S)-1-Phenylsulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 25 N(3(S)-1-Methansulfonamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(3(S)-1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(3(S)-1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-pyridyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 30 N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2-phenyl-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(3,4-dimethoxyphenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-naphthyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 35 N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(N,N-diethylaminomethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 40 N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4((4-methylpiperazin-1-yl)-methyl)phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 45 N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(N,N-benzyl-methylamino-methyl)phenyl)-1-ethenyl)-benzamid

- N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(4-Ethylpiperazin-1-yl-methyl)phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Benzamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(4-benzylpiperazin-1-yl-methyl)phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 5 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2-phenyl-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(3,4-dimethoxyphenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-naphthyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 10 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(N,N-diethylaminomethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 15 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4((4-methylpiperazin-1-yl)-methyl)phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 20 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(N,N-benzyl-methylamino-methyl)phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(4-ethylpiperazin-1-yl-methyl)phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Acetamido-heptan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(4-benzylpiperazin-1-yl-methyl)phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 25 N(1-Benzamido-hexan-2-on-3-yl)-2(E-2-phenyl-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Benzamido-hexan-2-on-3-yl)-2(E-2(3,4-dimethoxyphenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Benzamido-hexan-2-on-3-yl)-2(E-2(2-naphthyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 30 N(1-Benzamido-hexan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Benzamido-hexan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(N,N-diethylaminomethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 35 N(1-Benzamido-hexan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Benzamido-hexan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-ylmethyl)-phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Benzamido-hexan-2-on-3-yl)-2(E-2(4((4-methylpiperazin-1-yl)-methyl)phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 40 N(1-Benzamido-hexan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(N,N-benzyl-methylamino-methyl)phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 N(1-Benzamido-hexan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(4-ethylpiperazin-1-yl-methyl)phenyl)-1-ethenyl)-benzamid  
 45 N(1-Benzamido-hexan-2-on-3-yl)-2(E-2(4(4-benzylpiperazin-1-yl-methyl)phenyl)-1-ethenyl)-benzamid